



AMR 日米専門家会合「AMR の世界的脅威と日本が果たすべき役割」開催報告・政策提言

日本医療政策機構（HGPI）・米国 戦略国際問題研究所（CSIS）共著

US-Japan Expert Meeting on AMR  
Japan's Role in Addressing Global Antimicrobial Resistance  
Joint Report and Recommendations by CSIS and HGPI

August 5, 2016

2016年8月5日

CSIS | CENTER FOR STRATEGIC &  
INTERNATIONAL STUDIES

 HGPI Health and Global  
Policy Institute

U.S.-Japan Expert Meeting on Antimicrobial Resistance

# Japan's Role in Addressing Global Antimicrobial Resistance

Authors: Audrey Jackson, Ryoji Noritake, Hiromi Murakami,  
Masamitsu Takamatsu, Sahil Angelo

August 5, 2016

Center for Strategic and International Studies  
Health and Global Policy Institute

**CSIS** | CENTER FOR STRATEGIC &  
INTERNATIONAL STUDIES

 **HGPI** Health and Global  
Policy Institute

## Executive Summary

On April 18, 2016, in Tokyo, the Washington-based Center for Strategic and International Studies (CSIS) Global Health Policy Center and the Tokyo-based Health and Global Policy Institute (HGPI) convened a U.S.-Japan expert meeting on antimicrobial resistance (AMR). AMR has the potential to undermine decades of progress against infectious diseases. The global spread of drug-resistant pathogens is already on the rise, and if left unchecked, will result in severe health and economic consequences worldwide. The gravity of this looming public health threat has attracted the attention of governments, international organizations like the World Health Organization (WHO), civil society, and the private sector. The Group of 7 (G7) made AMR a key health priority in 2015, and under Japan's leadership, AMR continues to be a priority health agenda item for the G7 in 2016. In the lead-up to the May 2016 G7 Summit, meeting participants from the U.S. and Japanese governments, and from the private, academic, and nonprofit sectors, explored challenges to combating AMR and deliberated on ways the G7 could accelerate solutions. Speakers covered surveillance, antibiotic stewardship, infection prevention and control, and research and development (R&D) of new antimicrobials and diagnostics. Discussion was also enriched by two major actions from the Japanese government just prior to the April 18 meeting. Japan released its national Action Plan on AMR, and convened Asia-Pacific health ministers to strategize on a regional approach to AMR. A rapporteur's report follows that summarizes the April 18 meeting discussion.

G7 heads of state issued a Leaders' Declaration following the May 26–27 Summit in Ise-Shima.<sup>1</sup> In it, they committed to collectively strengthen and implement a multisectoral One Health approach to AMR, spanning human and animal health, agriculture, food, and the environment. G7 leaders agreed to work to maintain the effectiveness of existing antimicrobials, improve surveillance across sectors, improve access to antimicrobials, and consider new incentives to promote R&D for AMR. Expanding on AMR in an annex document presenting a vision for global health,<sup>2</sup> G7 leaders also agreed to support other countries in developing surveillance capacity in line with the WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS),<sup>3</sup> a framework for strengthening surveillance capacity. Leaders committed to maintain international political will to combat AMR by supporting the discussion of AMR at other 2016 international meetings, including the G20 Summit and the UN High-Level Meeting on AMR, both in September. G7 leaders committed to address market failures and promote R&D for antimicrobials, diagnostics, and vaccines through “push” and “pull” incentives; to leverage global research coordination initiatives; and to promote globally harmonized clinical trials for antimicrobials and diagnostics.

It is vital that G7 governments fulfill these commitments through further discussion at the G7 Health Ministers' Meeting in Kobe in September, as well as at the G20 Summit

---

<sup>1</sup> G7 Ise-Shima Leaders Declaration, G7 Ise-Shima Summit, May 26–27, 2016, <http://www.mofa.go.jp/files/000160266.pdf>.

<sup>2</sup> G7 Ise-Shima Vision for Global Health, May 2016, <http://www.mofa.go.jp/files/000160273.pdf>.

<sup>3</sup> World Health Organization, “Call for Participation: Global Antimicrobial Resistance Surveillance System,” 2016, <http://www.who.int/drugresistance/surveillance/en/>.

and UN High-Level Meeting on AMR. Based on participant discussion at the April 18 Tokyo meeting, CSIS and HGPI have identified several critical priorities for future G7 action and developed the following recommendations to advance progress in these priority areas.

## **Recommendations for G7 Action**

### **1. Identify and Implement Incentives to Promote R&D, Access, and Appropriate Use of Antibiotics and Diagnostics**

The current dearth of new antibiotics is due in part to a market failure. New economic incentives are needed to overcome financial, scientific, and regulatory hurdles to the development of antibiotics and diagnostics to combat AMR. At the same time, it is also critical that incentives are concurrently able to promote access and appropriate use of effective products. Experts have suggested multiple “push” (e.g., grants, research subsidies, tax credits) and “pull” (e.g., patent extensions, advanced market commitments, market entry rewards) incentives to promote R&D effectively (see rapporteur’s report for further discussion). It is most likely that a package of push and pull incentives will be needed, and that the most appropriate incentive components will vary by country. Any package of incentives should be tied to a new drug-pricing model in which revenue is delinked from volume of antibiotics sold. Noneconomic incentives, such as fast-track regulatory review, and incentives for diagnostic development should also be explored.

As leaders in R&D, G7 countries are particularly well-positioned to pioneer the implementation of R&D incentives, evaluate effectiveness of specific incentives, and share their experience with other countries. G7 health ministers should accelerate discussions on economic incentives at the September health ministers meeting.

### **2. Promote Development of Internationally Harmonized Clinical Trial Guidelines**

Multiple scientific and regulatory barriers impede the successful conduct of clinical trials for new antibiotics, and many similar barriers are faced by developers in different countries, including lack of availability of patients with resistant infections, and inadequate diagnostics for identifying and enrolling these patients into clinical trials. Furthermore, regulatory bodies in different countries often utilize different criteria for evaluation of clinical trial data for drug approval.

G7 countries should lead efforts to harmonize clinical trials for antibiotics through the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Harmonized guidelines should offer pathways that make it feasible to conduct trials with fewer patients, including requirements for smaller data packages, use of pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling for efficacy data, and postmarketing surveillance to acquire additional safety data.

### **3. Support Countries in Developing Local Surveillance Capacity**

Robust laboratory capacity and surveillance networks are essential to monitoring the emergence and spread of drug resistance. The G7 should promote the development of surveillance networks within their own countries, particularly systems that enable the collection and storage of clinical samples, and antimicrobial-resistant bacterial strains, isolated from patient samples. G7 countries should provide financial resources and technical assistance to low- and middle-income countries (LMICs) to strengthen their national surveillance capacity. Capacity-building efforts should be coordinated and in concert with other international efforts, such as the Global Health Security Agenda (GHSa) and the WHO Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). The G7 should also provide LMICs with technical expertise in conducting an AMR risk assessment, which will identify pathogens of critical concern in a given country.

#### **4. Work with International Organizations to Build a Strong, Integrated Multisectoral Global Surveillance Network**

The G7 should work with WHO, the World Organization for Animal Health (OIE), and the United Nations Food and Agriculture Organization (FAO) to build a strong, integrated, multisectoral global surveillance network capable of alerting the international community to a new, emerging threat or dangerous outbreak of drug resistance. Current surveillance networks are fragmented, and leadership from the G7 is critical to developing regional networks and an integrated global network.

G7 countries should play a leadership role in strengthening regional surveillance networks within their geographic region. Japan has emerged as a leader on AMR in the Asia-Pacific region and should provide funding resources and personnel to enable the expansion of the Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) network to other Asian countries. G7 countries should work with international initiatives such as the WHO GLASS, in order to facilitate the use of a standardized international format for collecting data and samples.

The United States and Japan are each continuing to integrate their human health and animal health surveillance systems on a national level, and the G7 should work with WHO, OIE, and FAO to integrate multisectoral surveillance networks on a regional and global scale. Finally, data from national and regional surveillance networks should be integrated into a global threat-assessment system that can provide early warning of the emergence or spread of a dangerous new drug-resistant organism. In recent years, potentially worrisome resistance elements and resistant organisms have emerged in different locations throughout the world, and the ability to detect and monitor new threats is critical for ensuring global health security.

## Rapporteur's Report

### Welcome Remarks

Dr. Kiyoshi Kurokawa, Chairman of HGPI, and Dr. Audrey Jackson, Senior Fellow at the CSIS Global Health Policy Center, welcomed the honored guests, speakers, and participants of the meeting.

Dr. Kurokawa stressed that global health has been on the agenda of the G7 Summit since 1979, when Japan first hosted the summit and injected health into what had been primarily an economic meeting. AMR has been deemed a global priority because it threatens the remarkable progress the world has made against infectious diseases in the past hundred years. As an example, he described how the introduction of the drug streptomycin and improved nutrition helped post-World War II Japan greatly reduce its burden of tuberculosis. However, there have been recent outbreaks of TB and multidrug-resistant TB, leading to deaths. The emergence and spread of drug-resistant bacterial strains has been exacerbated by urbanization and globalization. Furthermore, resistant microbes can be used intentionally as bioterror agents. As a result, AMR should be considered a global health security threat. Because of implications for global health security, the G7 identified AMR as a health priority in 2015 and will continue to address AMR at the 2016 G7 Summit meeting in Ise-Shima.

Dr. Jackson emphasized that AMR is a shared problem and therefore required shared solutions, including: research and development of new drugs and diagnostic tools; enhanced surveillance systems; strengthened infection control and other prevention measures; and improved stewardship of antibiotic use among humans and animals. She described 2015 as a watershed year, as the global community united to develop coordinated policies and plans to combat AMR. The United Nations Food and Agriculture Organization (FAO) and the World Organization for Animal Health (OIE) each adopted a resolution on AMR and worked with the World Health Organization to create the WHO Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, which was adopted by member states at the World Health Assembly in May 2015. At the same time, G7 leaders committed to addressing AMR, and the G7 health ministers published a set of best practices to serve as models for other countries seeking to prevent and control AMR. The political momentum created in 2015 has elevated AMR as a key priority for future international meetings such as the 2016 G7 Summit, G20 Summit, and UN General Assembly. However, converting policy into action will require the following: sustained, high-level leadership and political will; innovative forms of financing and market incentives; and enhanced international and cross-sectoral coordination.

### Keynote Address: Japan's Efforts to Combat Antimicrobial Resistance

Dr. Kazunari Asanuma, Director of the Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division at the Ministry of Health, Labour, and Welfare (MHLW), delivered the keynote address on behalf of Minister Yasuhisa Shiozaki.

Japan has recently emerged as a leader in the fight against resistant microbes, and the minister pledged to advance Japan's domestic AMR agenda concurrently with intensified international efforts. Japan's new national Action Plan on AMR, released in

April 2016, contains three distinctive features. First, the plan provides specific numerical targets, including an ambitious goal to reduce domestic antibiotic use by one-third. While Japan's total antibiotic consumption by humans is relatively low, a large proportion of the antibiotics used is broad-spectrum and will be the primary target for reduction campaigns. Secondly, the plan adopts a multisectoral, One Health approach that addresses the problem of AMR in both humans and animals. For over 15 years, Japan has deployed surveillance systems that monitor drug resistance in humans and animals, and the data can now be linked. Under the national plan, surveillance will expand to include food-borne infections and environmental bacteria, and a national council will be established to regularly discuss surveillance data and AMR risk assessment. Finally, international collaboration is articulated as a key pillar of the action plan, including commitment to implementation of the WHO Global Action Plan. Japan will also promote universal health coverage as essential to combating AMR because it results in greater access to quality-assured medicines and better healthcare facilities.

Japan intends to be a leader in combating AMR in the Asia-Pacific region, which includes half of the world's population. On April 16, in collaboration with WHO, Japan convened health ministers and experts from 11 Asia-Pacific countries for the first time to deliberate on a strategic regional approach on AMR. Leaders launched an "Asia-Pacific One Health Initiative on AMR," committing to developing regional frameworks for the following priority areas: surveillance system and laboratory network; health-care management; antimicrobial access and regulation; and research and development.

### **Panel 1: Regional and Global Capacity-Building to Combat AMR**

Yoshichika Arakawa, Professor, Graduate School of Medicine, Nagoya University  
Kazunari Asanuma, Director, Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, MHLW

Lawrence Kerr, Director, Office of Global Health Security, Office of Global Affairs, Department of Health and Human Services

Tomohiko Makino, Medical Officer, WHO West Pacific Regional Office

Moderator: Audrey Jackson, CSIS

Speakers on the first panel presented existing regional and global initiatives designed to prevent and detect AMR, and considered ways that the G7 could augment ongoing activities. Both the United States and Japan have played active roles in existing bilateral and multilateral collaborations.

Dr. Yoshichika Arakawa (Nagoya University) described Japan's primary surveillance network for humans, the Japan Nosocomial Infections Surveillance (JANIS) network, which collates data on bacterial infections from hospital clinical laboratory departments. Established in 2000, there are currently 1,800 institutions contributing data on 1.7 million cases annually, using a standardized JANIS format. Analysis of the data provides individual hospital sites with national benchmarks for measuring progress, and provides policymakers with information for policy decisions. Dr. Asanuma (MHLW) noted that Japan intends to strengthen the integration of JANIS with the animal surveillance system, the Japanese Veterinary Resistance Monitoring System (JVARM).

Japanese leaders are also exploring mechanisms to expand the utility of JANIS in the Asia-Pacific region, which would enhance data collection, information sharing, and pathogen threat assessments. Other countries could directly adopt the JANIS surveillance format, or Japan could share data in an integrated fashion with other surveillance networks. Experts at the Japan National Center for Global Health and Medicine are in discussions with the National Institute of Infectious Diseases (NIID) about expanding JANIS to Vietnam. However, panelists agreed that any significant progress in surveillance capacity-building, including JANIS expansion, will require increased financing and additional personnel.

Dr. Lawrence Kerr, Director of the Office of Global Health Security at the U.S. Department of Health and Human Services, described U.S. efforts in international capacity-building for AMR. International collaboration is a key pillar of the U.S. National Action Plan to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria, which was introduced in 2015. Dr. Kerr noted that President Barack Obama elevated combating AMR and implementing the Global Health Security Agenda (GHS) as two of his top global health priorities. GHS is a multisectoral, international partnership comprising over 40 countries and international organizations. It is a capacity-building initiative, designed to aid countries in improving their ability to prevent, detect, and respond to infectious disease threats, and to comply with the International Health Regulations. AMR is one of its 11 “action packages,” or focus areas, in which both Japan and the United States participate. Ongoing activities include helping countries develop national action plans, and “twinning” with interested countries to address prioritized needs, including improved antibiotic stewardship, infection control and prevention, and surveillance.

The panelists outlined gaps in the current global capacity to combat AMR and deliberated ways in which the gaps could be bridged. There are gaps in existing initiatives to improve education and awareness for consumers and physicians, gaps in initiatives to improve antibiotic conservation, or stewardship, for humans and animals, and gaps in global surveillance and threat assessment of resistant infections. Bridging these gaps will require efforts not only of government policymakers, but also of stakeholders in academia, industry, and nonprofit sectors. It will also require a One Health approach, which must include participation by professionals from human health, animal health, food and agriculture, and environmental fields. Public-private partnerships can promote solutions for current gaps in combating AMR.

In November 2015, WHO launched the first-ever Global Antibiotic Awareness Week, but much more education of health care providers and public awareness of AMR is needed. Patients are often unaware of the dangers associated with AMR, and health care practitioners find it easier to prescribe antibiotics than to educate their patients about unnecessary prescriptions. Dr. Kerr referred to a U.S. study from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) demonstrating that prompting physicians with a simple sign questioning whether antibiotics were really needed in a patient encounter resulted in a 30 percent drop in antibiotic prescriptions. Dr. Arakawa described how the U.K. improved antibiotic conservation through a policy that prevents prescriptions of antibiotics from being filled on the same day as a consultation.



Increased availability of vaccines and patient education about vaccines can also enhance the conservation of antibiotics. Dr. Asanuma explained that it is possible to reduce unnecessary prescriptions of antibiotics in the elderly by providing pneumococcal vaccines, and it is important to use such measures to address excessive use of antibiotics in long-term care facilities and nursing homes. However, Drs. Arakawa and Makino cautioned that both antibiotics and vaccines are needed, as there are limited vaccines available, some vaccines do not work well in older patients with weak immune systems, and vaccines cannot be used against bacteria that exist in healthy people as a normal part of a person's flora.

Education will contribute to improved stewardship in both the human health and animal health sectors, but multiple speakers noted that new incentives are needed to promote stewardship by physicians and veterinarians. The United States will soon institute a requirement for hospitals to have antibiotic stewardship programs in place in order to receive government reimbursements. Dr. Kerr noted that such reimbursement incentives can work in hospital and long-term care settings, but would not work for outpatient settings. Dr. Asanuma added that pharmacies can play a crucial role in promoting stewardship in outpatient settings and it is important to develop a system that collects data from pharmacies to monitor antibiotic usage in outpatient settings. However, many countries are plagued by weak regulatory systems for governing antibiotic prescriptions. Drs. Kerr and Arakawa emphasized that appropriate stewardship will differ by geography and setting. For example, in developed countries, carbapenem and cephalosporin tend to be excessively prescribed for humans, and colistin is used more heavily in animals. Dr. Makino raised the issue of increasing antibiotic consumption in much of Asia, particularly in agriculture. Dr. Asanuma responded that Japan is eager to take a leadership role in Asia to promote rational antibiotic use in agriculture and to facilitate the availability of vaccines.

While antibiotic stewardship is a prime concern of developed countries, Dr. Makino cautioned that many developing countries do not have adequate access to antimicrobials and want to ensure that these essential medicines will be available for their populations. This concern was raised at the Tokyo Meeting of Health Ministers on AMR in Asia, which included participation by both developed and developing countries. Dr. Makino suggested thinking about AMR in a broader development context that includes progress toward the Sustainable Development Goals, including the existence of a safe and reliable food supply, access to quality-assured medicines, universal health coverage (UHC), and a sustainable health care system. He also noted that while some in the health sector think that patents restrict access to medicine, license fees allow for further research and development, promoting innovation and availability of medicines. Drs. Makino and Kerr agreed that the pharmaceutical industry is critical for developing new antimicrobials, so it is important to maintain a balance of incentives to bring drugs to market and promote access to medicine.

Surveillance systems need to be improved and expanded. In addition to exploring ways of expanding JANIS regionally, the Japanese government and stakeholders discussed the need to establish an isolate-based surveillance system, in which bacterial strains are isolated from patient samples and stored. An academic meeting participant told the

group that although an isolate-based surveillance system is currently being developed in collaboration with the Japanese Association for Infectious Diseases, Japanese Society of Chemotherapy, and Japanese Society for Clinical Microbiology, lack of funding and human resources is a barrier to establishing the system, and leadership from government would be very helpful. Dr. Asanuma responded that the Japanese government is planning to establish an Antimicrobial Resistance Research Center to strengthen surveillance, and looks forward to the engagement of experts from the private, public, and academic sectors.

There is a great need for the development of better surveillance networks and integration of surveillance systems into a global surveillance and threat assessment network. In order to foster information sharing about the emergence and spread of pathogens of critical concern, countries must overcome diverse data collection methods and fragmented global information systems. Dr. Kerr illustrated that the United States is interested in integrating its civilian human, military, animal health, and food surveillance networks with international networks such as JANIS to create a system that can trigger alarm signals upon detection of a worrisome resistance trend. Low- and middle-income countries in particular suffer from a lack of data regarding antibiotic resistance patterns. These countries need assistance to develop laboratory capacity to detect resistance, some of which is occurring through GHSA. Dr. Kerr suggested that G7 countries could also provide technical expertise in conducting an AMR risk assessment, which would result in identification of a given country's pathogen burden and evaluation of the pathogens of critical concern.

**Panel 2: Accelerating Research and Development of Drugs to Combat AMR**

Satoshi Iwata, Professor, Department of Infectious Diseases, Keio University School of Medicine

Kazuhiko Mori, Councillor for Pharmaceutical Affairs, Minister's Secretariat of MHLW  
Takeo Morooka, Executive Officer, Head of Health Policy and Corporate Support, MSD K.K.

Takuko Sawada, Director of the Board, Senior Vice President, Corporate Strategy Division, Shionogi & Co., Ltd.

Moderator: Ryoji Noritake, Vice President, HGPI

The conference's second panel revealed the challenges hindering research and development (R&D) of new antimicrobials in Japan and globally. While there are universal hurdles to antibiotic development in different parts of the world, Japan's R&D and pharmaceutical reimbursement context also provides unique obstacles. The panelists identified and explored two major pathways to accelerating innovation of new antimicrobials: feasible clinical development guidelines to enable regulatory approval and economic incentives that reflect the appropriate value to society of critically needed new antimicrobials.

Multiple scientific and regulatory barriers impede the successful conduct of clinical trials for new antibiotics. There are a limited number of patients who suffer from drug-resistant infections, and inadequate diagnostics for identifying and enrolling these patients into clinical trials. Currently, it takes a few days for diagnosis of drug-resistant

infections, and patients are usually treated initially with broad-spectrum antibiotics. Dr. Kazuhiko Mori (MHLW) explained that even for trials on patients with nonresistant infections, it is more challenging to enroll adequate numbers of patients in Japan than in other countries with larger populations. For TB and other infections requiring the development of fixed-combination drugs or regimens, it can be a challenge for companies to agree to codevelopment while the individual drugs are under patent.

Because of the dearth of new antibiotics available in Japan and globally, Dr. Mori announced that new regulatory guidelines are under development in Japan to respond to patients' unmet clinical need. The new guidelines will likely offer developers a pathway to submit development plans that include smaller data packages, pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK-PD) modeling or simulation, and postmarketing surveillance to acquire additional safety data. Postmarketing surveillance can also contribute to effective stewardship by monitoring whether drugs are being prescribed and used appropriately. Dr. Satoshi Iwata (Keio University School of Medicine) maintained that the public, private, and academic sectors should collaborate on improving the indices used to evaluate antibiotics clinical trials. Similar discussions are occurring in the United States and the European Union about how to enable the conduct of trials with limited numbers of patients.

Dr. Takuko Sawada (Shionogi) and Dr. Iwata pointed out that approval of drugs in Japan, the United States, the European Union, and other regions often utilizes different standards and criteria for evaluation of clinical trial data by regulatory bodies. The need to conduct multiple sets of trials for approval in different geographic regions exacerbates the problem of enrolling adequate numbers of patients. Creation of harmonized clinical guidelines for antibiotic development by international regulatory bodies would be a significant step forward in facilitating antibiotic development. Although the international community has been trying to achieve internationally harmonized clinical guidelines for 25 years through the International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Dr. Mori believes that there is new momentum for regulatory bodies to promote innovation by harmonizing clinical guidelines.

Dr. Mori argued that the lack of patient availability underscores a need for better clinical trial infrastructure, shared across industry, academia, and between countries. Dr. Sawada agreed and urged Japan to join a new international clinical trials network for infectious diseases being created by the United States and European Union. Dr. Sawada also remarked that if different regulatory bodies could agree on a consensus global data package necessary for antibiotic approval, hospitals in a trial network across different countries could utilize the same protocols. Additionally, hospitals and medical institutions need to be linked by better health information systems that can enable the accumulation of efficacy and safety data from clinical trial stages through postapproval of a new drug. These databases would also enable the monitoring of antibiotic stewardship.

Dr. Mori introduced the notion that the current market system has not supported the development of new antibiotics. For several years, companies exited antibiotics R&D

because the financial costs of drug development outweighed the potential sales revenue from an acute-infection drug, particularly when compared to the opportunity to develop more lucrative pharmaceutical products in chronic diseases and other disease areas. Currently, while there is a clear need for new antibiotics, any new drug developed would likely be reserved for use in patients with resistant infections or who had failed on other treatments. While conservation of new antibiotics is a worthwhile societal goal, in a system where revenue is based almost exclusively on sales volume, the conservation of new drugs lowers incentive for companies to engage in antibiotics R&D. The challenge is to identify economic incentives that promote the development of new antibiotics, enable appropriate access, and promote rational use. The Japanese government is currently considering how to promote incentives for drug development.

Dr. Takeo Morooka, Executive Officer and Head of Health Policy at MSD, argued that a combination of push and pull mechanisms are needed to incentivize industry investment into R&D of novel antibiotics. Each panelist agreed, and provided examples, including:

- research subsidies and grants;
- tax exemptions;
- guaranteed minimum level of sales provided by governments;
- patent term extensions;
- premium pricing, such as occurs for orphan drugs;
- market-entry rewards for introduction of new drugs; and
- delinking revenue from the volume of products sold.

Note that premium drug pricing is deemed a controversial proposal in the United States and premium pricing has not yet been approved in Japan for an antibiotic. Dr. Mori highlighted that a sustainable collaboration between the public and private sectors is essential to implementing any of the outlined economic incentives. On this note, he echoed the sentiments of Dr. Makino from panel 1, who asserted that the health sector should continue to explore public-private partnerships that lower the market costs of new tools by sharing the risk associated with product development.

Nonfinancial incentives can also indirectly impact drug-development economics. Approving critical new antibiotics through a fast-track regulatory review process would effectively lengthen the period available under patent protection. Dr. Mori noted that in Japan, it should be possible to apply the existing “Scheme of Rapid Authorization of Unapproved Drugs”<sup>4</sup> to antibiotics, which would provide additional incentives for developers of new antibiotics. Harmonizing international regulatory guidelines regarding indication and providing clear, narrow, indications as appropriate, would promote appropriate use and stewardship.

In Japan, as in other G7 countries, academia can contribute to R&D through the conduct of basic science research, as basic research has shifted from the purview of the private sector. However, this requires additional resources from the government for academic

---

<sup>4</sup> Ministry of Health, Labour and Welfare, “Strategy of SAKIGAKE,” June 17, 2014, <http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/140729-01-01.pdf>.

research. Dr. Iwata also noted that it would be valuable for health care practitioners to provide feedback to researchers about the realities of their clinical practice. Dr. Morooka added that public institutions could help accelerate R&D by storing antimicrobial-resistant bacteria in an isolate bank. A biobank with bacterial isolates and clinical samples, or a clinical patient registry, can facilitate the development of new antibiotics and diagnostics. Development of rapid diagnostics would facilitate diagnosis and enrollment of patients into clinical trials, as well as improve surveillance, patient care, and stewardship. An audience member noted that diagnostics are also needed that can demonstrate that antibiotics do not need to be prescribed, for example, by distinguishing between a viral and bacterial infection. Dr. Iwata proposed that new molecular diagnostic tests for antibiotic resistance be covered under Japan's health insurance.

### **Closing Remarks**

Honorable Keizo Takemi, Councillor, closed the session by reiterating that AMR is a global problem, and requires global solutions. The G7 Summit in 2015 expanded discussions on AMR in Japan, and Mr. Takemi provided the example of how Japan's MHLW began working more closely with the Ministry of Agriculture once it recognized the importance of a One Health approach.

According to the councillor, there are three aspects that need to be improved: international harmonization of regulatory systems, and more systematic collaboration at the global level; a multisectoral approach that spans across disciplines; and stronger partnerships between government, industry, and academia at a domestic level to improve local capacity.

### **Acknowledgments**

Funding for the meeting and this report was provided by Merck and Shionogi.

## Appendix

### **U.S.-Japan Expert Meeting on AMR Meeting Report** **Japan's Role in Addressing Global Antimicrobial Resistance**

14:00–18:00, Monday, April 18, 2016

Room Sirius, Hotel New Otani, Tokyo

Sponsored by MSD K.K. and Shionogi & Co., Ltd.

**14:00–14:15 Welcoming Remarks**

Kiyoshi Kurokawa (Chairman, HGPI) and Audrey Jackson (Senior Fellow, CSIS)

**14:15–14:30 Keynote Address “Tokyo Declaration on AMR, Japan’s Role and the Upcoming G7 Meeting”**

Yasuhisa Shiozaki (Minister of Health, Labour and Welfare [MHLW], Japan)

**14:30–16:00 Panel Discussion 1 “Regional and Global Capacity-Building to Combat AMR”**

Moderator: Audrey Jackson (Senior Fellow, CSIS)

Panel Members:

- Yoshichika Arakawa (Professor, Graduate School of Medicine, Nagoya University)
- Kazunari Asanuma (Director, Tuberculosis and Infectious Diseases Control Division, MHLW, Japan)
- Lawrence Kerr (Director, Office of Global Health Security, Office of Global Affairs, Department of Health and Human Services)
- Tomohiko Makino (Medical Officer, WHO West Pacific Regional Office)

**16:15–17:45 Panel Discussion 2 “Accelerating Research and Development of Drugs to Combat AMR”**

Moderator: Ryoji Noritake (Vice-President, HGPI)

Panel Members:

- Satoshi Iwata (Professor, Department of Infectious Diseases, Keio University)
- Kazuhiko Mori (Director, Evaluation and Licensing Division, MHLW)
- Takeo Morooka (Executive Officer, Head of Health Policy, MSD K.K.)
- Takuko Sawada (Director, Senior Executive Officer, Senior Vice President, Corporate Strategy Division, Shionogi & Co., Ltd.)

**17:50–18:00 Closing Address**

Keizo Takemi (Councillor)

## **AMR（薬剤耐性） 日米専門家会合**

AMR の世界的脅威と日本が果たすべき役割

共著者:

オードリー・ジャクソン

乗竹 亮治

高松 優光

村上 博美

サヒル・アンジェロ

米国 戦略国際問題研究所（CSIS）

特定非営利活動法人 日本医療政策機構（HGPI）

2016年8月5日

## 概要

2016年4月18日、米国 戦略国際問題研究所（CSIS）と日本医療政策機構（HGPI）は、「AMR 日米専門家会合」を共催した。感染症領域における長年の進歩を弱体化させる脅威を有しているのが、AMR（薬剤耐性）問題である。薬剤耐性微生物の世界的拡大は進んでおり、抑制しなければ、世界の健康と財政に多大な危機をもたらすことになるだろう。この迫りくる公衆衛生上の脅威に対して、各国政府や、WHOをはじめとした国際機関、市民社会、民間セクターはアクションを取りつつある。とりわけ G7 は、2015 年から AMR を重要な保健アジェンダとしており、2016 年も、議長国である日本のリーダーシップのもと、重要課題として継続的に対策が検討されている。本会合では、5月のG7伊勢志摩サミットの準備が進む時勢のなか、日米の専門家が産官学民より結集し、AMR 対策における課題を提起し、G7 がどのように解決を加速できるか議論を重ねた。会合では、サーベイランス、抗菌薬の適正使用、感染予防と管理、抗菌薬と診断法の研究開発など、広範囲にわたり意見が交わされた。日本政府のアクションプランの公表と、アジア AMR 東京閣僚会議の開催直後というモメンタムの中、活発な議論が行われた。本編には、「AMR 日米専門家会合」の議論を要約した報告レポートも含まれている。

5月26・27日のG7伊勢志摩サミット後には、「G7伊勢志摩首脳宣言」が公表された<sup>1</sup>。その中では、医学、獣医学、農業、食品、環境の多方面にわたる、多分野横断型のワンヘルス・アプローチという概念が、AMR 対策として提唱された。G7 首脳は、既存の抗菌薬の有効性の維持、各セクターでのサーベイランスの実施、抗菌薬アクセスの確保、AMR 対策における研究開発に関するインセンティブの検討などにおいて協働する方向性を示した。健康分野での、一層具体的な施策を明記した「国際保健のためのG7伊勢志摩ビジョン」においても、AMR 対策について述べており<sup>2</sup>、WHO のグローバル AMR サーベイランスシステム (GLASS) と連携しながら、他国のサーベイランス強化にも協力することを確認した<sup>3</sup>。参加国首脳は、今後のG20サミットや本年9月のUNハイレベル会合など、2016年の国際会合でも、継続的にAMRを政策的重要課題として検討していくことを表明した。彼らは、AMR 対策におけるいわゆる「市場の失敗」を分析し、そのうえで、「プッシュ」と「プル」のインセンティブにより、抗菌薬、診断法、ワクチンの研究開発を推進する方向性も表明している。さらには、このような取り組みにより、抗菌薬と診断法に関する臨床試験のハーモナイゼーションを促進し、世界レベルでの研究連携を推進すべきであると表明している。

1 G7 Ise-Shima Leaders Declaration, G7 Ise-Shima Summit, May 26–27, 2016, <http://www.mofa.go.jp/files/000160266.pdf>.

2 G7 Ise-Shima Vision for Global Health, May 2016, <http://www.mofa.go.jp/files/000160273.pdf>.

3 World Health Organization, “Call for Participation: Global Antimicrobial Resistance Surveillance System,” 2016, <http://www.who.int/drugresistance/surveillance/en/>.



G7 加盟国は、これらの目標を達成するために、9月のG7神戸保健大臣会合、G20サミット、UNハイレベル会合で議論を加速させるべきである。本提言は、4月18日の「AMR日米専門家会合」をふまえて、米国戦略国際問題研究所(CSIS)と日本医療政策機構(HGPI)が、特にG7の重要課題について、取りまとめた。

### 提言：G7がとるべきアクション

#### 1. 研究開発、医薬品アクセス、抗菌薬の適正使用と適正な診断を推進するインセンティブの確立と実施

新しい抗菌薬が生まれにくいのは、いわゆる「市場の失敗」が原因だと言われている。AMR対策において、有効な抗菌薬と診断技術の開発を阻害している経済的、科学的、政策的障壁を、新たなインセンティブによって取り除く必要がある。同時に、このインセンティブが、新しい医薬品の適正使用とアクセスの確保を推進することが重要である。会合では、開発のインセンティブ構築において、プッシュ型（補助金・研究助成金・税金控除など）と、プル型（特許延長・最低限の売上げ保証・当分野への市場参加報酬など）の両輪で推進することが提案された。大枠としてプッシュ型とプル型の双方を含めたインセンティブパッケージが必要とされ、細かい構成要素は国ごとによって多様になると想定される。どのようなインセンティブパッケージであっても、抗菌薬の使用量と売上げを切り離す新しい薬価メカニズムと共に検討されるべきである。新薬審査の迅速化などの非金銭的インセンティブや、診断法の開発に関するインセンティブも検討していくべきである。

世界の研究開発を牽引する立場であるG7加盟国は、新しいインセンティブパッケージの政策的探究を行い、その効果について評価をしたうえで、他国にも知見を共有するという役割が求められる。9月のG7保健大臣会合でも、各国保健大臣は、金銭的インセンティブについての議論を加速化させるべきである。

#### 2. 国際共通臨床評価ガイドライン策定の推進

新しい抗菌薬の臨床試験の実施において、多くの科学的・政策的障壁が存在する。AMRの症例数は限られており、またこれらの症例に対する診断体制は十分とは言えず、臨床試験を実施する環境整備が困難である状況などは、世界各国の開発側が抱える共通の問題である。さらには、新薬審査における臨床試験データ評価において、各国規制当局で異なる基準、条件が採用されている。

G7加盟国は、ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use / 日米EU医薬品規制調和国際会議) を通じて、臨床試験のハーモナイゼーションを推進すべきである。臨床ガイドラインのハーモナイゼーションによって、限られた症例数でも、AMRに対する新規抗菌薬の効率的な臨床評価を可能とする体制を整備できる。加えて、データパッケージの縮小、薬効評価のため

の PK/PD モデリングの活用、市販開始後も安全性のデータを収集できるポストマーケット・サーベイランスの実施なども推進すべきである。

### 3. 各地域のサーベイランス機能強化のための国際協力

ラボラトリー能力の強化とサーベイランスネットワークの構築は、AMR の発生と拡大のモニタリングにおいて、不可欠である。G7 加盟国は、自国内のサーベイランスネットワークの拡充を図るべきである。特に、臨床サンプルと耐性菌株を患者から収集し保管するシステムの構築が求められている。そのうえで、G7 加盟国は、LMIC (Low- and Middle-Income Countries/低中所得国) に対して、LMIC 国内のサーベイランス機能向上のために、資金面、技術面で支援すべきである。これらの機能強化では、グローバルヘルス・セキュリティ・アジェンダ (GHSA) や、WHO のグローバル AMR サーベイランスシステム (GLASS など、既存の国際枠組みとの連携や協調が必要である。加えて、LMIC に対して、AMR 危機評価の技術を提供することで、LMIC 国内において、危機管理上重大な病原菌の同定を可能にすべきである。

### 4. 強固かつ分野横断型に統合されたグローバルサーベイランスネットワーク構築のための国際機関との協力

G7 は、WHO をはじめ、FAO (国際連合食糧農業機関) や OIE (国際獣疫事務局) という国際機関と協力して、強固かつ分野横断型の、統合されたグローバルサーベイランスネットワークを構築することで、AMR による新たな脅威や危機的アウトブレイクに際して、国際社会に警告できる体制を整備すべきである。既存のサーベイランスネットワークは断片的であり、G7 のリーダーシップのもと、各地域のネットワークを強化し、グローバルネットワークに統合していくべきである。

G7 加盟国は、それぞれの所属地域において、地域サーベイランスネットワークを強すべく、リーダーシップを発揮すべきである。AMR 対策において、日本はアジア太平洋地域のリーダーであり、JANIS (院内感染対策サーベイランス事業) のアジア展開のために予算とマンパワー確保すべきである。G7 加盟国は WHO の GLASS など、国際的イニシアティブと協調することで、データやサンプル収集方法の国際標準化を促進すべきである。

日米両国では、ヒトと動物分野のサーベイランスシステムの統合を進めている。同様に G7 加盟国も、WHO、OIE、FAO と協働して、世界規模かつ加盟地域において、分野横断型のサーベイランスネットワークを構築すべきである。各国、各地域のサーベイランスネットワークからのデータを、グローバル危機評価システムに統合することで、重大な新しい薬剤耐性微生物の発生や拡大の早期警告を可能にすべきである。昨今は、世界の各地で、懸念すべき薬剤耐性や耐性微生物が発生しており、グローバルヘルス・セキュリティを確していくうえで、新たな脅威を察知し、モニタリングをすることは不可欠である。

## 「AMR 日米専門家会合」開催報告

### 開会の辞

HGPI 代表理事の黒川清氏と、CSIS シニアフェローのオードリー・ジャクソン氏による開会の辞で、「AMR 日米専門家会合」は始まった。

### 黒川清 発言要旨

グローバルヘルスが G7 のアジェンダにあげられたのは、1979 年に日本が初めて議長国を務めて、従来の経済中心のアジェンダの中に、健康を入れた時からである。AMR は、数百年におよぶ感染症対策の進歩を脅かす、世界的脅威として見なされている。例えば、戦後の日本の結核対策では、ストレプトマイシンの開発と栄養状態の改善が大きく寄与したが、近年は、薬剤耐性結核菌が発生し、死亡例まで認められている。AMR の発生と拡大は、都市化とグローバリゼーションの文脈でも深刻化している。さらに薬剤耐性微生物は、バイオテロ兵器としても使用される危機も存在する。そのため、AMR は、グローバルヘルス・セキュリティにおける脅威としても位置づけられている。2015 年の G7 サミットに引き続き、2016 年の G7 伊勢志摩サミットにおいても AMR 対策が検討される予定である。

### オードリー・ジャクソン 発言要旨

AMR は世界で共有された問題であるがゆえに、解決策を共有すべきだ。新薬と診断法の研究開発、サーベイランスシステムの向上、感染管理と予防施策の強化、ヒトと動物分野における抗菌薬の適正使用の推進など、共有すべき知見は多くある。AMR 対策において国際社会が連携し、アクションプランなどを策定した 2015 年は転換期だった。FAO（国際連合食糧農業機関）と OIE（国際獣疫事務局）はそれぞれ AMR 対策に関する決議を採択し、WHO（世界保健機関）とも協働して、WHO グローバルアクションプランを策定した。WHO グローバルアクションプランは、2015 年の WHO 総会にて、加盟国より採択されている。同時に G7 首脳は、AMR 対策に取り組むことを表明し、2015 年の G7 保健大臣会合では、他国が参考にできるような、AMR 対策の具体的施策が公表された。2015 年に高まったモメンタムにより、2016 年の主要国際会議である G7 サミット、G20 サミット、国連総会などにおいても、AMR は重要課題としてあげられている。しかし、政策をアクションに落とし込むには、強固なリーダーシップと政治的意思決定が必要であり、ファイナンスとインセンティブ構築に関する革新的な政策手法、一層強化された国際的かつ分野横断的連携が求められている。

### 基調講演：AMR 対策における日本の取り組み

厚生労働省健康局結核感染症課長の浅沼一成氏より、基調講演が行われた（塩崎恭久厚生労働大臣 代理）。

## 基調講演 要旨

AMR 対策において、日本は近年、世界でリーダーシップを発揮しており、厚生労働大臣も、国内の AMR 対策と同時に国際協力にも注力することを表明した。日本政府によって 2016 年 4 月に公表された新しい AMR アクションプランには、3 つの特徴がある。1 点目は、プランの中に具体的数値をあげていること。国内における抗菌薬使用量を 3 分の 1 減らすという大胆な政策も含まれている。世界と比較して、日本の抗菌薬使用の総量は少ないが、広域スペクトラム抗菌薬の使用頻度が高いことが危惧されている。今回のアクションプランでは、これらの広域スペクトラム抗菌薬は、削減対象となっている。2 点目は、ヒトと動物分野の双方において解決を図る、包括的で分野横断的なワンヘルス・アプローチの実現をあげていること。過去 15 年間にわたり、日本では薬剤耐性をモニタリングするサーベイランスシステムを、ヒト、動物のそれぞれの分野で運用してきており、それぞれのデータを統合する段階まで至っている。公表された政府アクションプランでは、食品や環境における薬剤耐性にも幅を広げて、政府の中にサーベイランスに関する会議体を設置し、データについての議論、それをもとに AMR のリスク評価を行う予定である。3 点目は、WHO グローバルアクションプランの実施を含めた、国際協力を重要な軸としてあげていること。日本は、UHC（ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ）を推進することで AMR 対策も促進し、良質な医療と医療機関へのアクセスの確立を推進していく。

日本は、世界人口の半分を占めるアジア・太平洋地域の AMR 対策にてリーダーシップを発揮するつもりだ。2016 年 4 月 16 日には、WHO と共催で、11 か国を集めたアジア AMR 東京閣僚会議を開催した。AMR 対策における地域単位でのアプローチとしては、初めての試みとなった。公表された「AMR に関するアジア・太平洋地域ワンヘルス・イニシアティブ」では、アジア・太平洋地域において、サーベイランスシステムとラボラトリーの連携、医療提供体制の管理、抗菌薬へのアクセスと規制、研究開発などの重要課題について積極的に取り組むことを明示した。

## セッション 1 「AMR 対策で求められるグローバルかつ各地域の取り組み ～グローバルヘルス・セキュリティと AMR～」

パネリスト

ローレンス・カー

（アメリカ合衆国保健福祉省 グローバルヘルス・セキュリティ・オフィス・グローバルアフェアーズ・オフィス ディレクター）

浅沼 一成 （厚生労働省 健康局 結核感染症課長）

荒川 宜親 （名古屋大学大学院 医学系研究科 教授）

牧野 友彦 （WHO 西太平洋地域事務局 医官）

（モデレーター：オードリー・ジャクソン （戦略国際問題研究所 シニアフェロー））

セッション1のパネリストは、AMR対策に関する各地域および国際的な取り組みやイニシアティブを紹介し、それらの既存の取り組みに対して、G7が果たすべき役割について議論を深めた。日米両国は、現在の両国間や多国間の枠組みにおいても、重要な役割を担っていることが再確認された。

荒川宜親氏（名古屋大学）は、参加医療施設の臨床検査データから情報を集める、日本国内のヒト向けサーベイランスシステム「JANIS（Japan Nosocomial Infections Surveillance／院内感染対策サーベイランス事業）」について、説明した。2000年の発足以来、現在では約1800の医療施設が参加しており、年間約170万件のケースがJANISを通して登録されている。膨大なデータ解析の実施により、参加施設は自身のデータを継続的に動向把握できるとともに、全国平均などと客観的に比較することができる。また、これらのデータは、政策立案者にとっても貴重な情報となる。

浅沼一成氏（厚生労働省）は、JANISと家畜向けのサーベイランスシステムである「JVARM（Japanese Veterinary Antimicrobial Resistance Monitoring System／家畜抗菌薬モニタリング事業）」の統合について言及した。今後は、JANISのアジア・太平洋地域へのシステム展開も検討しており、データ収集、情報共有、感染症に対する危機評価に貢献していくつもりだ。データ共有にあたっては、他国がJANISの情報様式を採用するか、日本がJANISの様式を加工して、他国と共有しやすい様式にする必要がある。

国立国際医療研究センターの専門家も会場から発言し、国立国際医療研究センターと国立感染症研究センターは、既にJANIS輸出のための協議をベトナムと進めていると述べた。しかし、JANISのアジアへの展開には、マンパワーと一定の経費が必要であり、その確保の方法を検討していくべきである。

ローレンス・カー氏（米国保健福祉省）は、AMRに対する国際的な機能強化における米国の取り組みについて説明した。AMRに関する国際協力は、2015年に発表された米国政府のナショナルアクションプラン（U.S. National Action Plan to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria）でも、重要な柱の一つとして位置付けられている。オバマ大統領も、AMR対策とグローバルヘルス・セキュリティ・アジェンダ（GHSA）の実施を、グローバルヘルス分野の最重要政策課題としてあげている。GHSAは、40か国と国際機関が参画する分野横断による国際協力体制である。感染症に対する予防、診断、危機対応の能力向上を図る機能強化イニシアティブの一環であり、参加国が国際的な規制枠組を順守する一助となる。GHSAは、11分野のアクションパッケージで構成され、その1つであるAMRには日米ともに参画している。具体的な施策としては、各国のナショナルアクションプラン策定、抗菌薬の適正使用、感染管理・予防などの重要課題における関係諸国への支援や巻き込み、サーベイランスシステムの運用が含まれている。

セッション1では、現行の国際的な AMR 対策におけるギャップや障壁と、それらを埋める方法についても議論が及んだ。患者と医師に対する教育・普及啓発における課題、ヒト・動物分野における抗菌薬使用抑止・適正使用の推進における課題、薬剤耐性感染症のグローバルサーベイランス構築と危機評価における課題などが、具体的にあがった。これらの課題は、政府や政策立案者だけでは解決を図ることはできず、産学官民連携で取り組む必要がある。加えて、ワンヘルス・アプローチという、ヒト、動物、食品、環境などを統合した施策も不可欠である。官民連携を推進することで、AMR 対策における課題解決を図る必要がある。

2015年11月、WHOは史上初めて「抗菌薬啓発世界週間（Global Antibiotic Awareness Week）」を実施した。しかしながら、AMRに関する、医療提供者と患者双方への普及啓発・教育は未だ不十分である。AMRの脅威への理解が不十分な患者は、安易に抗菌薬の処方方を医療提供者に要望しがちであり、それに対して、医療提供者は安易に抗菌薬を処方するのでなく、患者教育に努めるべきである。カー氏は、米国CDCの研究を紹介し、それによると、抗菌薬処方の際に、医師が患者に対して再度必要性を確認するステップを加えたところ、抗菌薬処方が約30%減少したというデータがあると話した。荒川氏も、イギリスの事例を紹介し、診察から数日後に抗菌薬の処方箋が有効となる待機的処方によって、抗菌薬使用を制限した政策があると発言した。

ワクチンの選択肢を増やし、ワクチンに関する患者教育を充実させ、ワクチン戦略を推進することは、抗菌薬適正使用にも貢献すると考えられる。浅沼氏は、高齢者が肺炎球菌ワクチンを接種することで、過剰な抗菌薬投与を抑止できる事例を紹介し、ワクチン接種の更なる制度化の重要性についての認識を示した。特に、長期療養施設、高齢者介護施設での抗菌薬の過剰使用は顕著であり、その対策が必要であると述べた。一方で、牧野友彦氏（WHO／世界保健機関）は荒川氏と共に、治療とワクチンのベストミックスを考える必要があると強調した。すなわち使用可能なワクチンの種類が現状では限られており、また、ワクチンは免疫システムが正常に機能している若い健康な人には有効であるが、免疫システムの低下した患者や高齢者には十分な効果が期待し難い点である。また、ワクチンは健康な人の常在菌には有効でないという側面もあるため、治療とワクチン戦略の両輪が必要であるという認識を示した。

ヒトと動物分野の抗菌薬適正使用を促進するためには、教育に加えて、医師と獣医師に対するインセンティブの創出も必要である。アメリカでは、スチュワードシップ・プログラムに参加している病院に対しては、政府から償還を行う枠組みを検討している。これについて、カー氏は、このような償還システムは、病院や長期療養施設などでは有効だが、外来診療においては難しいと指摘した。そのうえで、浅沼氏は、外来で処方された抗菌薬使用量のデータを入手できるよう、調剤薬局などからもデータを収集できる仕組みを構築す

べきだと提案した。抗菌薬の外来処方をも十分にコントロールする規制がないことは、各国の間の共通課題である。カー氏と荒川氏は、抗菌薬適正使用を推進するスチュワードシップのあり方は、各国の抗菌薬使用状況によって異なるということも指摘した。例えば、先進国では人に対してはカルバペネム、セフェムなどが大量に使われる傾向があり、家畜分野ではコリスチンなどの使用が認められている。牧野氏は、アジア太平洋地域の、特に農業分野において、抗菌薬使用量が増大していることに危惧を示した。それに対して、浅沼氏は、日本がアジア太平洋地域における AMR 対策のリーダーシップを発揮し、農業分野を含め抗菌薬適正使用の推進と、使用可能なワクチンの確保を目指すべきと述べた。

先進国では抗菌薬適正使用が重要課題ではあるが、途上国では依然として抗菌薬はじめ医薬品のアクセスが限られる現状があることを牧野氏は指摘し、これらの地域で必須医薬品を十分に確保することの必要性を説いた。この問題意識は、先進国、途上国双方が参加したアジア AMR 東京閣僚会議でも確認された。AMR 課題を SDGs (Sustainable Development Goals/持続可能な開発目標) の文脈で捉え、UHC (Universal Health Coverage/ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ)、医療の持続可能性、医療へのアクセス、食品の安全性など、幅広い領域で取り組んでいく必要性を、牧野氏は提案した。また、ヘルスセクターには、特許が薬へのアクセスを制限していると考える人が一部いることを指摘した上で、特許によるライセンスフィーが新たな研究開発に繋がり、更なる積極的な情報共有が行われ、薬のアクセスが保たれるスピルオーバーという効果があることも言及した。カー氏と牧野氏は共に、新薬、抗菌薬を作る能力がある製薬業界が、次世代の抗菌薬を作れるよう、マーケットのインセンティブも確立し、薬のアクセスを保つバランスが必要だと述べた。

サーベイランスシステムの改良と拡大展開が求められている。JANIS のアジアへの展開に加えて、耐性菌株を収集し、保管する菌株ベース・サーベイランスシステムが必要になるとの共通認識を、日本政府や各ステークホルダー関係者は示した。会場から発言したアカデミアからの参加者は、学会主導による菌株ベースのサーベイランスの構築については、日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会の3学会合同で構築中であるが、マンパワーと資金不足が問題であると指摘した。継続性のためには安定したバックアップが必要であり、その点からも、学会が協力しながらも、国を中心としたサーベイランスの運営が望ましいと述べた。浅沼氏は、サーベイランス強化のため、日本政府は「薬剤耐性感染症制御研究センター (仮)」の設置を構想しており、引き続き産学官民で取り組んでいきたいと述べた。

より良いサーベイランスネットワークの構築、既存のサーベイランスシステムの国際的枠組みへの統合、危機評価への活用などは、今後の重要課題としてあげられる。危機管理上重大な感染、耐性菌の情報共有を推進するためには、各国で異なるデータ収集方法や、多

種多様なサーベイランスシステムが乱立している状況を解消する必要がある。カー氏は、米国では民間用、軍事用、動物用、食品用などの AMR サーベイランスシステムを統合した上で、日本の JANIS や、各国のサーベイランスシステムとの連携を図り、リスクの高い耐性菌に対する情報共有、アラートの仕組みを検討していると述べた。AMR 対策において、特に低中所得国（LMIC）は、現状把握の段階から苦戦している。これらの国々に対しては、AMR を検知するためのラボラトリーの機能強化が不可欠であり、GHSA などの国際協力を通して援助が既に行われている。またカー氏は、G7 加盟国が技術、専門知識を途上国に提供することで、受け手国の AMR に関する疾病負荷を把握し、危機的な耐性菌を同定し評価することが可能となると述べた。

## セッション 2 「AMR 対策で求められる研究開発（R&D）政策 ～求められる官民連携の姿～」

森 和彦 （厚生労働省 大臣官房審議官）

岩田 敏 （慶應義塾大学 医学部 感染症学教室 教授）

諸岡 健雄 （MSD 株式会社 執行役員 医薬政策部門統括 兼 社長室長）

澤田 拓子 （塩野義製薬株式会社 取締役専務執行役員 経営戦略本部長）

（モデレーター：乗竹 亮治 （日本医療政策機構 副事務局長））

セッション 2 では、抗菌薬分野での新薬研究開発における国内外の障壁について議論が行われた。抗菌薬開発において世界で共通課題が存在する中、日本の製薬業界に特異的な課題も散見される。セッション 2 では、これらの課題に対して、二つの解決策を提示した。新薬承認を迅速化する臨床開発ガイドラインの策定と、医療上必要性の高い抗菌薬の開発を促す金銭的インセンティブの確立である。

新しい抗菌薬の臨床試験を実施するうえで、科学的・規制的障壁は多く存在する。薬剤耐性の症例数は限られており、またこれらの症例に対する診断体制は十分とは言えず、臨床試験を実施する環境整備は困難である。現在の薬剤感受性試験は数日かかり、広域スペクトラム抗菌薬を使う現状になっている。森和彦氏（厚生労働省）は、一般的な感染症の症例においても、日本は諸外国よりも臨床試験に必要な十分な症例数を確保するのが難しいと指摘した。さらには、結核などの多剤併用療法を要する感染症においては、各医薬品のパテントが存続する間は、製薬企業同士での合意と共同開発が必要となるといった課題も存在するとした。

日本でも海外でも、新しい抗菌薬の開発に遅れが見られる中、日本政府は、患者の医療上のアンメットニーズに応えるべく、新しい審査ガイドラインの策定を進めている。新しいガイドラインは、限られた症例数での臨床試験の実施、PK/PD のモデリング・アンド・シミュ



レーションの活用、ポストマーケット・サーベイランスを通して、市販後の有効性・安全性のデータ収集などを包含している。またポストマーケット・サーベイランスでは、市販後に抗菌薬が適正に処方され、使用されているかもモニタリングすることが可能となる。岩田敏氏（慶応義塾大学）は、創薬を促進するために、臨床試験や薬品評価の指標を産官学民で連携していく必要があると述べた。米国や EU でも、少ない患者数で、いかに薬剤の承認の道筋を立てていけるかは政策的課題である。

澤田拓子氏（塩野義製薬）と岩田氏は、新薬審査における臨床試験データ評価において、日本、米国、EU で異なる基準、条件を採用していることを指摘した。そのため、複数地域で臨床試験を施行すると、十分な症例数を確保することが一層困難となる。規制当局の国際的枠組みの中で、臨床ガイドラインのハーモナイゼーションを実現することが、新しい抗菌薬の開発を推し進めるだろう。ハーモナイゼーションについては、25 年にわたり、ICH（International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use／日米 EU 医薬品規制調和国際会議）が国際的に取り組んできた。森氏によると、現在は、ハーモナイゼーションを求める新たな時流のさなかにあり、各規制当局が今一度ハーモナイゼーションに向けて取り組みを強化させることにより、イノベーションを推進することが可能である。

森氏は、限られた症例数でも効率的な臨床試験を可能にする体制を、国際的な枠組みで、産官学民連携のもと構築する必要性について強調した。その上で澤田氏は、日本も米国・EU で進められている国際臨床試験ネットワークに加盟することを要請した。また澤田氏は、各国の規制当局が抗菌薬審査において、国際的に共通した臨床試験パッケージを構築することで、治験に参加している複数国の医療施設が統一プロトコルを使用することが可能となると述べた。また、更に開発から市販開始後まで新規薬剤を使用する医療施設などをつなぐ電子情報ネットワークを構築して、開発時には限られる有効性・安全性のデータを市販後も断続的に収集する仕組みの整備を検討すべきだろう。これらのデータベースを活用し、スチュワードシップに則って使用されているかモニタリングすることが可能になる。

森氏は、現在のマーケットシステムが、新しい抗菌薬の開発を推進する体制になっていないという考えを示した。急性感染症に使用される抗菌薬よりも、慢性疾患や他領域の薬剤群の方が採算を採りやすく、近年製薬企業は、売上げが研究開発費に見合わない抗菌薬の開発に消極的になっている。さらには、現在、新しい抗菌薬のニーズは高いにしても、今後開発される新しい抗菌薬は、大量処方されることはなく、薬剤耐性を持つ患者や、その他の治療が有効ではなかった患者に対してのみ使用されることが予想される。新しい抗菌薬の適正使用を推進することは価値のある社会的目標ではあるが、売上げが使用量に比する既存のシステムの中で、抗菌薬の使用を抑止しては、製薬企業の研究開発へのインセンティブが減ってしまう。政策課題として、開発の促進、医薬品アクセスの確保、適正使用の推進を実現さ

せるインセンティブをどう設計するべきか、検討する必要がある。日本政府は新薬開発を促す制度設計の検討をはじめている。

諸岡健雄氏（MSD 株式会社）は、新薬開発のインセンティブにおいては、プッシュ型とプル型の両輪が必要であると述べた。各登壇者も賛同し、以下のような具体的施策も提示された。

- 研究助成金、補助金
- 税金控除
- 政府による最低限の売上げ保証
- 特許延長
- 新薬創出加算などの薬価優遇（オーファンドラッグなどと同様）
- 新薬開発に対するマーケット・エントリー・リワード（市場参加報酬）
- 使用量と売上げを切り離す薬価メカニズム

米国でも新薬創出加算などの薬価優遇は議論を引き起こす政策であり、日本においては抗菌薬領域における適応は現在認められていない。森氏は、金銭的インセンティブを実施するには、持続可能な官民連携スキームが必要だと述べた。この点においては、セッション1で官民連携を進めることで、研究開発におけるリスクを分散して、開発におけるマーケットコストを抑える方法を検討して去べきであると述べた牧野氏の意見に同調している。

非金銭的インセンティブも、新薬開発を間接的に推進することが可能である。新薬審査の迅速化は、それにより、特許の独占期間を延長するというメリットも存在する。森氏は、日本では既存の「未承認薬迅速実用化スキーム」<sup>4</sup>を抗菌薬承認に応用する施策案が可能だと述べた。適応症を含めた国際的ガイドラインのハーモナイゼーションを進め、各抗菌薬の適応症を明確にすることで、抗菌薬の適正使用とステewardシップを推進することが可能となる。

日本をはじめ G7 加盟国においては、製薬企業での基礎研究が衰退しているなか、アカデミアが基礎研究に取り組むことで、新薬の研究開発に貢献することが可能だろう。そのためにも、日本政府は基礎研究に対して、資金面を含めたリソースの支援を検討すべきである。この点について、岩田氏は、臨床医には現場感覚を研究開発にフィードバックする役割が期待されていると述べた。諸岡氏は、国内でのプラットフォーム整備として、耐性菌株を公的機関が保管し、研究開発で活用できるメカニズムがあると望ましいと述べた。耐性菌株と臨床サンプルを保管するバイオバンクや、症例登録プラットフォームの構築は、抗菌薬と診断技

---

4 Ministry of Health, Labour and Welfare, "Strategy of SAKIGAKE," June 17, 2014, <http://www.mhlw.go.jp/english/policy/health-medical/pharmaceuticals/dl/140729-01-01.pdf>.

術の開発を推進するだろう。迅速診断の確立により、診断の精度を向上させ、臨床試験に参加できる患者を同定することに加え、サーベイランス、患者治療、スチュワードシップをも改善することが可能となる。会合参加者からは、特異度の高い診断法で細菌かウイルスか病原微生物を特定することで、抗菌薬を使わなくてもよいという診断も可能になるという意見もあがった。岩田氏は、遺伝子診断による迅速検査を日本の公的保険適用にすることを検討してほしいと提言した。

### 閉会の辞

会合を総括し、参議院議員の武見敬三氏より、閉会の辞が述べられた。

### 武見敬三氏 発言要旨

AMR とはグローバルな課題であり、グローバルで解決することが必要である。2015 年の G7 サミットを契機に、日本の AMR 対策の議論が活発になった。特に、ワンヘルス・アプローチにおいては分野横断的連携が重要であり、厚生労働省と農林水産省の連携体制も構築されている。

今後の課題解決に向けて特に重要な 3 つの視点は、規制システムのハーモナイゼーションに代表されるシステムティックな国際連携、分野横断型の異なるマルチセクター協働によるアプローチ、国内の AMR 対策を推進するための国内レベルでの産官学民連携だろう。

### 謝辞

AMR 日米専門家会合は、MSD 株式会社と塩野義製薬の支援により運営された。

(文中一部敬称略・順不同)

**参考：用語解説**

※PK/PD：PK（Pharmacokinetics）は薬物動態、体内における抗菌薬濃度の時間的推移を示す。PD（Pharmacodynamics）は薬理効果、生体内における抗菌薬濃度と抗菌薬の効果・作用の関係を示す。PK/PDで薬の薬物動態や薬理効果を把握することで、耐性菌の発生を防ぐ抗菌薬の使用法の確立が可能。

※モデリング・アンド・シミュレーション（MS）：医薬品開発における臨床試験をより効率的に進めるための手法。臨床試験において蓄積した知見、データを解析することで、各フェーズで適切な試験モデルを採択することが可能。

※ポストマーケット・サーベイランス（PMS）：市販後に新薬の副作用などのデータを集めるシステム。希少疾患に対する新薬などでは臨床試験で十分な症例を確保できないため、承認後も全例対象として、患者からデータを集める。

※未承認薬迅速実用化スキーム：2014年6月に策定された「先駆けパッケージ戦略」で明示された制度。従来では未承認薬の審査は、欧米承認薬に限られていたが、本制度では対象を欧米未承認薬まで拡大。

※適応症（インディケーション）：ある治療や薬で治療効果が期待される疾患、症状。

**参考：当日プログラム**

日時： 2016年4月18日（月） 14:00-18:00  
 場所： ホテルニューオータニ シリウスの間  
 主催： 特定非営利活動法人 日本医療政策機構  
 米国 戦略国際問題研究所（CSIS）  
 協賛： MSD 株式会社、塩野義製薬株式会社

<b>14:00-</b>	<b>開会の辞</b>
	黒川 清（日本医療政策機構 代表理事）
<b>14:15</b>	オードリー・ジャクソン（戦略国際問題研究所 シニアフェロー）
<b>14:15-</b>	<b>基調講演</b>
<b>14:30</b>	「AMR アジア会合と共同宣言 ～日本が果たすべき役割～」 厚生労働省
<b>14:30-</b>	<b>パネルディスカッション セッション 1</b>
<b>16:00</b>	「AMR 対策で求められるグローバルかつ各地域の取り組み ～グローバルヘルス・セキュリティと AMR～」
<b>16:15-</b>	<b>パネルディスカッション セッション 2</b>
<b>17:45</b>	「AMR 対策で求められる研究開発（R&D）政策 ～求められる官民連携の姿～」
<b>17:50-</b>	<b>閉会の辞</b>
<b>18:00</b>	武見 敬三（参議院議員）

（敬称略）